Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. L. Lendle

Über den Einfluß von Arsen, Phosphor, Antimon, Sublimat und Thyroxin auf die Autolyse von Leber, Milz und Muskel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster Westf.

vorgelegt von

Ernst Bause

Zahnarzt

aus Xanten / Rhld.

1937

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Mayr

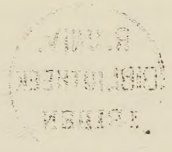
Referent: Dozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. L. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0141

Arsen,Phosphor und Antimon gehören zu der fünften Gruppe des periodischen Systems. Diese drei Elemente sind auch chemisch und pharmakologisch nahe verwandt. Ihnen allen gemeinsam ist eine starke Wirkung auf die Stoffwechselvorgänge, die durch sie verlangsamt werden. Besonders gilt das für die Oxydationsvorgänge. Man faßt diese drei Elemente deshalb auch als Gruppe der oxydationshemmenden Mittel zusammen. Quecksilber, das der zweiten Gruppe des periodischen Systems angehört, wirkt in dieser Hinsicht ähnlich, wenn auch schwächer. Im Gegensatz hierzu bewirkt das Thyroxin eine Steigerung der Oxydationsvorgänge. Störungen der Schilddrüsentätigkeit äußern sich u. a. in Veränderungen des Grundumsatzes. Bei einer Ueberfunktion der Schilddrüse, der Hyperthyreose, verlaufen die Stoffwechselvorgänge gesteigert, während bei einer Unterfunktion derselben der Stoffwechsel verlangsamt ist.

Untersuchungen über den Einfluß von Thyroxin auf den Gewebsstoffwechsel liegen im Schrifttum in großer Zahl vor. Steigerungen der Oxydationsvorgänge überlebender Gewebe durch Thyroxin wurden festgestellt von Dickel[1]) und Wulff[2]). Bei früheren Untersuchungen ergaben sich negative Ergebnisse, die jedoch auf zu hohe Dosierung des Thyroxins zurückzuführen sind. Eine Steigerung der oxydativen Vorgänge ist nur in extrem hohen Verdünnungen, maximal bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-16}$ bis $1 \cdot 10^{-14}$ zu erreichen. Bei pathologisch gesteigertem Stoffwechsel (Hyperthyreose) ist nach Liebesny u. Vogl[3]) auch durch Arsen eine Verminderung des Grundumsatzes zu erreichen. Das Arsen wirkt also in diesem Falle als Antagonist des Thyroxins.

Arsen und seine Verbindungen zeigen große pharmakologische Wirkungen. Als einem wichtigen Therapeuticum gegen eine Reihe von Protozoenerkrankungen, wie zum Beispiel Trypanosomen- und Spirochaetenerkrankungen kommt dem Arsen

[1]) Dickel: Inaug.-Diss. Münster 1933.
[2]) Wulff: Inaug.-Diss. Münster 1934.
[3]) Liebesny u. Vogl: Klinische Wo. Jg. 2, 689, 1923.

eine große Bedeutung zu. Verbindungen des dreiwertigen Arsens erweisen sich hierbei wesentlich wirksamer und auch giftiger als die des fünfwertigen Arsens. Nach Rosenbaum[4]) ist bei Vergiftungen durch Arsen der Kohlenhydratabbau gesteigert.

Die nach Verabreichung von kleinen Arsenmengen beobachtete Gewichtszunahme wird auf eine Verlangsamung des Stoffwechsels zurückgeführt. Nach den Untersuchungen von Kramár u. Tomczik[5]) handelt es sich um eine Hemmung der oxydativen Abbauvorgänge. Es zeigt sich hierbei die entgegengesetzte Wirkung von kleinen und großen Gaben am Gesamtstoffwechsel. Während kleine Arsenmengen eine Gewichtszunahme bedingen, rufen große Dosen eine Abnahme des Gewichtes hervor. Nach Dresel[6]) wird der Sauerstoffverbrauch am Stoffwechsel überlebender Gewebe durch arsenige Säure stärker gehemmt als das Milchsäurebildungsvermögen, sodaß er schließlich die Wirkung des Arsens mit der der Blausäure gleichsetzt. Hori[7]), Szent-Györgyi[8]) und Voegtlin[9]) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Onaka[10]) und Warburg[11]) stellten ebenfalls eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches fest und zwar bei der Atmung der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Nach Leifert[12]) und Marcour[13]) wird der Sauerstoffverbrauch durch höhere Arsenitkonzentrationen gehemmt, nicht aber durch Arseniat. Bei weiterer Verdünnung schlägt die hemmende Wirkung des Arsens in eine Förderung des Sauerstoffverbrauches um. In noch stärkeren Verdünnungen ist der Sauerstoffverbrauch erneut gehemmt. Das sind die Konzentrationen, die rein rechnerisch zu einem Stoffansatz führen. Ebenso ist die Wirkungsweise von großen und kleinen Arsengaben bei den Gewebsdehydrasen unterschiedlich, wie Brackmann[14]) feststellte. Nach seinen Ergebnissen wirkt Arseniat auf die Dehydrierung kaum, Arsenit dagegen stark.

---

[4]) Rosenbaum: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15, 450, 1882.
[5]) Kramár u. Tomczik: Magyar orvosi arch. 25, 61, 1924, zit. n. Heffters Handb. 3, 1, S. 491, Springer Berlin 1927.
[6]) Dresel: Biochem. Z. 178, 70, 1926.
[7]) Hori: Jap. I. med. Sci. Trans. IV. Pharmacol. 3, 97, 1929, zit. n. Ronas Ber. über d. ges. Physiol. 54, 116, 1930.
[8]) Szent-Györgyi: Biochem. J. 24. 1723, 1930, zit. n. Ronas Ber. über d. ges. Physiol. 61, 204, 1931.
[9]) Voegtlin: Sandford, M. Rosenthal and I. M. Johnsohn: Publ. Health. Rep. 1930, zit. n. Ronas Ber. über d. ges. Physiol. 65, 536, 1932.
[10]) Onaka: Z. f. physiol. Chem. 70, 433, 1911.
[11]) Warburg: ebenda 70, 426, 1911.
[12]) Leifert: Inaug.-Diss. Münster 1933.
[13]) Marcour: ebenda 1937.
[14]) Brackmann: ebenda 1934.

Elementarer Phosphor ist eins der stärksten Gifte, bei dessen Giftwirkung wir charakteristische Erscheinungen wie akute gelbe Leberatrophie, sowie Blutveränderungen und Arrosionen von Gefäßen beobachten. Diese Erscheinungen sind, wie Hauser[15]) mitteilt, auf Veränderungen der fermentativen Vorgänge zurückzuführen. Bei seinen Untersuchungen über den Einfluß des Phosphors auf einige Fermente und synthetische Vorgänge hat er aber nur Störungen der Hippursäuresynthese in der Niere nachweisen können. Die fermentative Phosphorwirkung wurde weiterhin von Neumann[16]) und Kluge[17]) untersucht. Sie fanden für die Invertase der Hefe, für Pepsin und Trypsin keine Beeinflussung durch Phosphor. Nach Welsch[18]) spielen bei Phosphorvergiftungen die Aenderungen der Fermentvorgänge die Hauptrolle, wobei sich die Phosphorwirkung hauptsächlich auf die Leber erstreckt. Wie die Ergebnisse von Duccheschi und Almagia[19]) zeigen, war in der Leber der mit Phosphor vergifteten Tiere keine Abnahme der Oxydationsfähigkeit zu verzeichnen. Nach den Untersuchungen von Schriewer[20]) bewirkt Phosphor je nach der Dosierung eine geringe Steigerung oder Hemmung des Sauerstoffverbrauches von überlebendem Gewebe.

Von den Antimonverbindungen sind für pharmakologische Untersuchungen und für therapeutische Zwecke besonders die Salze der Antimonylweinsäure wegen ihrer Löslichkeit zu verwenden. Von diesen Salzen kommt dem Antimonylkaliumtartrat (= Brechweinstein) die größte Bedeutung zu.

Wie die Arsenverbindungen dienen auch die Antimonverbindungen als ätiotrope Mittel gegen Trypanosomenerkrankungen. Die dreiwertigen Antimonverbindungen sind analog dem Arsen wirksamer als die fünfwertigen. Ebenso verhält es sich mit der Giftigkeit. Bei lokaler Anwendung rufen Antimonsalze ein Absterben der Zellen hervor. Heute wird Antimon in Form von Brechweinstein als Expektorans und Emetikum wegen seiner Giftigkeit weniger verwendet. Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Verabreichung von Antimon in kleinen Dosen ist ähnlich der Wirkung des Arsens. Sb_2O_3 (= Spießglanzerz) ruft wie Arsenik eine Steigerung des Stoffansatzes hervor. Auch bezüglich

---

[15]) Hauser: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, S. 165.
[16]) Neumann: Inaug. Diss. Rostock 1886.
[17]) Kluge: Inaug.-Diss. Rostock 1890.
[18]) Welsch: Arch. internat. de pharmacodyn et de therapie 14, 211, 1903.
[19]) Ducceschi u. Almagia: Arch. d. pharmacol. sperim. e scienze aff. 2, 18; zit. n. Malys Jahresber. 1903, 598.
[20]) Schriewer: Inaug.-Diss. Münster 1937.

des intermediären Stoffwechsels haben wir bei Antimon eine Parallele zu Arsen. Dieses trifft für die Milchsäurebildung in überlebenden Organen [21]) und für die Beeinflussung der Sauerstoffaufnahme durch tierisches Gewebe [22]) zu. Im Gegensatz zu Arsenverbindungen werden die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Antimonverbindungen, wie Schlinker [23]) festgestellt hat, kaum beeinflußt.

Smorodinzew u. Riabouschinsky [24]) untersuchten die Kaseinverdauung durch Pepsin und fanden eine Verzögerung durch 0,01% Antimon in Form von Brechweinstein und bei größeren Verdünnungen völlige Unwirksamkeit.

Chittenden u. Cummins [25]) berichten über eine das proteolytische Ferment des Pancreas hemmende Wirkung des Antimons in Form von Brechweinstein bei Konzentrationen von 0,2—1,5%. Der Einfluß von Antimon auf die Eiweißverdauung ist nach den Untersuchungen von Trottenberg [26]) nur sehr gering, das gleiche gilt nach Küpper [27]) auch für die Arsenverbindungen. Dadurch werden die Ergebnisse früherer Untersuchungen über die Beeinflussung von Antimon auf die Eiweißspaltung bestätigt.

Auch Vergiftungen mit Quecksilberverbindungen bewirken Störungen des Stoffwechsels. So wird z. B. durch fortgesetzte kleine Sublimatverabreichungen die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs herabgesetzt, wobei andererseits das Körpergewicht abnimmt. Wie Lübbing [28]) in seiner Arbeit über den Einfluß von Schwermetallen auf die Eiweißverdauung festgestellt hat, wird die Verdauung von Eiweißstoffen durch Pepsinsalzsäure und Pankreatin durch Quecksilberverbindungen gehemmt, eine besonders starke Hemmung tritt durch Sublimat auf. Schultz [29]) berichtet, daß durch Zusatz von minimalen Mengen von Sublimat die alkoholische Gärung gesteigert wird. Bredig, Henri und Stodel [30]) haben nachgewiesen, „daß Sublimatspuren die

---

[21]) Zacharias: Inaug. Diss. Münster 1935.
[22]) Wittebrock: ebenda 1935.
[23]) Inaug.-Diss. Münster 1933.
[24]) Smorodinzew u. Riabouschinsky: Biochem. Z. 144, 26, 1924 u. Biochem. Z. 168, 73, 1926.
[25]) Chittenden u. Cummins: Studies from the Lab. of Physiol. Chem., Yall College, New Haven, 1, S. 100, 1855, zit. in Heffters Hdb. d. exp. Pharm. Berlin, Springer 1927, Bd. III, 1, S. 536.
[26]) Trottenberg: Inaug.-Diss. Mstr. 1935.
[27]) Küpper: ebenda 1935.
[28]) Lübbing: ebenda 1936.
[29]) Schultz: Pflügers Archiv 1888.
[30]) Bredig, Henri u. Stodel: zit. in Biochem. Z. 23, 274, 1909.

Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch die Wirkung des Goldhydrosols fördern, während stärkere Mengen dieselbe hindern." Ueber eine ähnliche zweifache Wirkung des Sublimats auf das Oxydationsvermögen der Mangansalze berichtet Trillat[31]).

Da bei Vergiftungen mit Arsen, Phosphor und Antimon Störungen des Eiweißstoffwechsels im Vordergrund stehen — angeführt sei hier die akute gelbe Leberatrophie nach Phosphorvergiftungen —, war es die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen, welchen Einfluß Arsen, Phosphor, Antimon, Sublimat und Thyroxin auf die proteolytischen Vorgänge in Leber, Milz und Muskel ausüben.

Die Autolyse stellt, wie Jacobi[32]) mitteilt, nicht nur einen ausschließlich postmortalen Vorgang dar, sondern auch schon während des Lebens spielen sich autolytische Prozesse ab, die bezüglich des intermediären Stoffwechsels von Wichtigkeit sind. Bei der postmortalen Autolyse des tierischen Organismus wird in den jeweiligen Organen Milchsäure und Phosphorsäure gebildet, wodurch die proteolytischen Fermente aktiviert werden. Durch die Säuerung des Gewebes wird die Spaltung des Organeiweißes durch die Gewebspepsinase bewirkt. Die Pepsinase, die, wie Kleinmann und Stern[33]) mitteilen, in allen Zellen tierischen Gewebes vorkommt, muß als normale Zellsubstanz betrachtet werden. Willstätter und Baumann[34]) bezeichnen sie als „Kathepsin". Nach Waldschmidt-Leitz und Deutsch[35]) läßt sich das Kathepsin aus Milz und Leber mittels essigsaurem Glyzerin extrahieren.

Während Waldschmidt-Leitz u. a.[36]) feststellen, daß durch die bei autolytischen Prozessen entstehende Zookinase bei den proteolytischen Fermenten eine Aktivierung des Kathepsins erfolgt und daß im nichtaktivierten Zustand eine Reaktionslosigkeit auf Eiweiß besteht, fanden Maschmann u. Helmert[37]), daß die katheptischen Gewebsproteinasen eines Aktivators größtenteils nicht bedürfen, weil sie bereits während des Normalstoffwechsels der lebenden Zelle vorhanden sind.

---

[31]) Trillat: ebenda.
[32]) Zit. in: Kottmann u. Schapiro: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie, 11, 355, 1912.
[33]) Kleinmann u. Stern: Biochem. Z. 222, 31, 1930.
[34]) Willstätter u. Baumann: Z. f. exp. Physiol. Chem. 180, 127, 1929.
[35]) Walschmidt-Leitz u. Deutsch: ebenda 58, 539, 1909.
[36]) Waldschmidt-Leitz u. Scharikova u. Schäffer: Hoppe-Seylers Zeitschr. 214, 75, 1933.
[37]) Maschmann u. Helmert: ebenda 216, 141, 1933.

Ueber die Beeinflussung der Autolyse ist seit der Jahrhundertwende viel gearbeitet worden.

Zunächst seien die älteren Untersuchungsergebnisse von Hess u. Saxl[38]) angeführt. Sie machten die Beobachtung, daß arsenige Säure auf die Autolyse der Leber hemmend wirkt, jedoch nur in mittleren und höheren Konzentrationen. Bei sehr geringen Dosen (0,07—0,1 mg auf 10 g Substanz) ergab sich eine kleine Beschleunigung. Die gleiche Wirkung kommt auch durch die Arsenite und Arseniate der Alkalien und Arsenhalogenverbindungen zustande. Heß u. Saxl nahmen ihre Versuche an Kaninchenlebern vor und stellten dabei fest, daß die zugesetzte Säure hemmend wirkt. Die Wirkung des Arsens war spezifisch nur für die autolytischen Vorgänge in der Zelle. Die Eiweißverdauung durch Pepsin, Trypsin und Erepsin wird durch Arsen nicht gehemmt. Laqueur u. Ettinger[39]) konnten die Ergebnisse von Heß und Saxl bestätigen. Nach den Untersuchungen von Kottmann u. Schapiro[40]) ist die Eiweißautolyse bei mit Arsen vergifteten Kaninchen beschleunigt.

Bezüglich der Beeinflussung autolytischer Vorgänge durch Zusatz von Phosphor sind zunächst die Versuche Jacobys[41]) von 1900 zu erwähnen, der die Autolyse der Leber von mit Phosphor vergifteten Tieren untersuchte. „Hierbei war sein Gedanke, daß, wenn bei der Phosphorvergiftung die vermehrte und veränderte Stickstoffausscheidung während des Lebens durch vermehrte Tätigkeit des autolytischen Fermentes hervorgerufen sei, nach dem Tode sich erstens viel Produkte der Autolyse in der Leber finden müßten und zweitens vor allem darin auch ein besonders wirksames Ferment vorhanden sein könnte, die Autolyse also besonders schnell verlaufen würde". Nach den Ergebnissen von Laqueur u. Ettinger werden die Hypothesen Jacobys für Vergiftungen, die nicht zu akut verlaufen, bestätigt. Ferner hat Jacoby[42]) eine Wirkungssteigerung des proteolytischen Fermentes durch Zusatz von kleinen Dosen Phosphor festgestellt. Bei den Versuchen Jacobys trat die Autolyse bereits intra vitam ein. Hieran anschließend hat Saxl[43]) Untersuchungen angestellt, ob Phosphor auch die postmortale Autolyse steigert. Nach seinen Ergebnissen war eine deutliche Steigerung der Autolyse durch Zusatz von Phosphor zu erzielen. Um die

[38]) Hess u. Saxl: Z. f. exp. Path. u. Therapie, 5, 89, 1908.
[39]) Laqueur u. Ettinger: Zeitschr. f. physiol. Chem. 79, 1.
[40]) Kottmann u. Schapiro: Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 5, 89, 1908.
[41]) Zit. n. Laqueur u. Ettinger: Zeitschr. f. physiol. Chem. 79, 1.
[42]) Jacoby: Z. d. physiol. Chem. 30, 174.
[43]) Saxl: Hoffmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Path. 10, 447, 1907.

Arbeitsmethode von Saxl kritisch zu beleuchten, sei erwähnt, daß Saxl mit Versuchungsmengen von 3 g Gewebe gearbeitet und „zu je zwei Portionen ein Stück Phosphor" zugegeben hat. Die Widersprüche der einzelnen Autoren wurden von Rona, Mislowitzer und Seidenberg[44]) aufgeklärt. Nach ihren Untersuchungen finden bei autolytischen Prozessen der Phosphorleber die proteolytischen Fermente günstigere Wirkungsbedingungen als bei normalen Autolysevorgängen. Die wesentliche Ursache beruht auf einer Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration. Wenn diese durch entsprechend geeignete Puffer gleichmäßig auf einem höheren oder niederem Wert gehalten wird, so besteht in dem Ausmaß der Eiweißspaltung in der Phosphorleber kein Unterschied gegenüber der normalen Leber.

Ueber eine Wirkung von Antimon auf proteolytische Vorgänge im Gewebe liegt im Schrifttum keine Angabe vor.

Bezüglich der Beeinflussung der Autolyse durch Sublimat ergibt sich aus den Untersuchungen von Stern[45]) über die autolytische Wirksamkeit der tierischen Gewebsproteinasen und ihre Beeinflussung durch Schwermetalle, daß sich die Auswirkung von Hg-Ionen auf autolytische Vorgänge bei optimalem P_H (zwischen 3,2 u. 4,5) den Gewebsproteinasen gegenüber verschiedenartig verhält. Allgemein wirken Hg-Verbindungen hemmend. Hata[46]) kam zu dem Ergebnis, daß die jeweiligen Fermentgruppen verschieden durch Sublimat beeinflußt werden. Bei großen Mengen ist Sublimat imstande, die Wirksamkeit des Pepsins, Trypsins und Lab aufzuheben, während die der Katalase, der Diastase und des proteolytischen Leberfermentes bereits bei niedrigen Konzentrationen aufgehoben wird. Sublimat wirkt also in jedem Falle hemmend. Nach Truffi[47]) hingegen sollen Quecksilbersalze die Autolyse auch steigern können. Die beschleunigende Dosis ist abhängig nicht nur von den einzelnen Salzen, sondern auch bei jedem einzelnen Versuch von der Leberbeschaffenheit.

Ueber die Beeinflussung proteolytischer Vorgänge durch Thyroxin bestehen widersprechende Angaben. Schrywer u. Kottmann[48]) fanden die Autolyse der Leber durch die Schild-

---

[44]) Rona, Mislowitzer und Seidenberg: Biochem. Z. 146, 26, 1924.
[45]) Stern: Biochem. Z. 234, 126, 1931.
[46]) Hata: Biochem. Z. 17, 156, 1907.
[47]) Truffi: Biochem. Z. 23, 270, 1909.
[48]) Schrywer u. Kottmann: Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkung, 5. Aufl. 2, 1045.

drüsentätigkeit beschleunigt. Die Versuche neueren Datums von Steppuhn, Pewsner, Timofejwa[49]) über Autolysebeeinflussung ganzer Tierkörper in gepuffertem Milieu nach Thyroxinfütterung zeigten, daß Förderungen bei saurer ($P_H = 3{,}8$) und bei alkalischer Reaktion ($P_H = 7{,}1$) zu beobachten sind. Simon und Weiner[50]) stellten Versuche in vitro an, um die Thyroxinwirkung in „gut gepufferten Lösungen" auf die proteolytischen Vorgänge zu untersuchen. Nach ihren Ergebnissen war keine Beeinflussung der Autolyse zu verzeichnen. Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Weil u. Landsberg[51]), die eine von der Konzentration abhängige Steigerung der Autolyse durch Zusatz von Thyroxin beobachteten. Bei ihren Leberautolyseversuchen stellten sie bei sehr kleinen Thyroxinzusätzen eine Förderung fest, bei größeren eine Hemmung. Eine fördernde Wirkung auf die Gewebsautolyse zeigte sich bis zu Verdünnungen von 1 : 400 000 in neutralem Milieu.

Die Ursache für die gegensätzlichen Ergebnisse ist darin zu erblicken, daß bei Simon und Weiner die proteolytischen Vorgänge der Lebersuspensionen in stark gepufferten Lösungen stattfanden, während Weil u. Landsberg ohne jeglichen Pufferzusatz bezw. Abderhalden u. Franke[52]), deren entsprechende Untersuchungen mit denen von Weil u. Landsberg übereinstimmen, gleichfalls mit ziemlich schwachen Puffern arbeiteten.

Die meisten älteren Untersuchungen zeigen ein wenig befriedigendes Resultat. Wie bereits erwähnt, arbeiteten die Forscher fast lediglich mit ungepufferten Lösungen. Sodann wurden die Untersuchungen mit zu großen Dosen der differenten Stoffe bei sehr langer Autolysendauer durchgeführt — bis zu 72 Stunden bei Preti.

In diesem Zusammenhang seien die grundlegenden Arbeiten von Rona u. Mislowitzer[53]) genannt, die sich mit den Vorgängen der Proteolyse des tierischen Gewebes befaßten. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Autolyse von dem Grad der Wasserstoffionenkonzentration des betreffenden Mediums abhängt, daß ferner die alkalische Reaktion die autolytische Fermentwirkung aufhebt, daß also, wie die Autoren hieraus schließen, ein tryptisches Ferment bei der Autolyse nicht vorliegt.

---

[49]) Stepphuhn, Pewsner, Timofejwa: Biochem. Z. 175, 471, 1926.
[50]) Simon u. Weiner: Biochem. Z. 207, 319, 1929.
[51]) Weil u. Landsberg: Biochem. Z. 207, 186, 1929.
[52]) Abderhalden u. Franke: Fermentforschung 9, 485, 1928.
[53]) Rona u. Mislowitzer: Biochem. Z. 140, 517, 1923.

Wir untersuchten nun folgende Verbindungen bezüglich ihrer Einwirkung auf die Autolyse von Leber, Milz und Muskel:

Arsen, in Form von Natrium-Arsenit und Natriumarseniat,
Phosphor, gelöst in Paraffinöl,
Antimon in Form von Brechweinstein,
Sublimat,
Thyroxin „Roche".

Die Konzentrationen der zugesetzten Lösungen beziehen sich nicht auf die untersuchte Verbindung, sondern lediglich auf den darin enthaltenen Gehalt an dem betreffenden Element, beim Thyroxin jedoch auf die gesamte Verbindung.

Versuchsanordnung.

Das zu untersuchende Material wurde vom Schlachthof bezogen. In noch lebenswarmem Zustand wurde es, nachdem große Gefäße, Sehnen und Fett entfernt waren, durch eine Fleischmaschine geschickt und in einem homogenen Brei umgewandelt. Für jeden Versuchsansatz wurden von diesem Brei je 10 g abgewogen und diese Menge mit 10 ccm Natriumacetatpuffer ($P_H = 3{,}95$), 20 ccm destilliertem Wasser und 10 ccm der betreffenden Lösung in 100 ccm Flaschen versetzt, sodaß sich ein Gesamtvolumen von 50 ccm ergab. Nach gutem Durchschütteln blieben die Versuchsansätze 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Bei den Kontrollversuchen, bei denen die 10 ccm der jeweiligen Lösung fehlten, wurden, um das Gesamtvolumen von 50 ccm zu erhalten, statt 20 ccm 30 ccm destilliertes Wasser zugesetzt. Zur Verhinderung des Bakterienwachstums wurden jeder Probe einige Tropfen Toluol beigegeben. Die Versuchsproben wurden stets in doppelter Ausführung und zu jeder Versuchsreihe vier Kontrollen angesetzt.

Nach einer Autolysendauer von 24 Stunden erfolgte eine Unterbrechung und quantitative Eiweißausfällung durch 50 ccm 10%iger Trichloressigsäure. Der Versuchsansatz wurde sodann filtriert. Vom Filtrat wurden je 50 ccm mit 20 ccm 10%iger Kupfersulfatlösung versetzt und einige Tropfen 33%ige Natronlauge zugesetzt, bis ein Niederschlag bestehen blieb. Diese

Suspension wurde sodann in 100 ccm Kolben bis zur Marke mit Kalkmilch (1 kg Aetzkalk auf 5 Ltr. Wasser) aufgefüllt und filtriert. Kupfersulfat bildet mit Natronlauge Kupferhydroxyd und dieses mit den Kohlehydraten, die sich durch den Zusatz von Kalkmilch und Kupfersulfat zu unlöslichen Kupferkalkverbindung umwandeln, lösliche Kupferkomplexverbindungen.

Die Eiweißspaltprodukte, deren Kupferverbindungen je nach der vorhandenen Menge der Aminosäuren, von niederen und höheren Peptiden, eine tiefblaue bis violette Färbung zeigten, wurden jodometrisch durch Titration bestimmt, indem 25 ccm des sich zum Schluß ergebenden Filtrates mit 5 ccm Salzsäure 1 : 1 und 3 ccm 40%iger Kaliumjodidlösung versetzt und nach Zusatz von einigen Tropfen Stärkelösung als Indikator mit n/100 Natriumthiosulfatlösung bis zum Verschwinden der blauen Jodfarbe titriert wurden.

Die Zahlen in den Tabellen sind Mittelwerte, gebildet aus den beiden angesetzten Versuchsproben. Die Mittelwerte der Kontrollversuche wurden jeweilig aus vier Versuchsproben gebildet. Die Streuung der Kontrollversuche ist in den Tabellen angegeben. Der Thiosulfateigenverbrauch der verschiedenen zugesetzten Lösungen ist bei allen Werten berücksichtigt worden. Das Endfiltrat des Muskelgewebes zeigte bei neutraler Reaktion nach 24 Stunden nur geringe Spaltung der Eiweiße und war fast vollkommen klar. Der Jodeigenverbrauch des autolysierten Muskelgewebes stellte sich bei der jodometrischen Bestimmung als gering heraus.

Bei der Ausarbeitung der Versuchsmethodik ergab sich, daß, nachdem mehrere Pufferlösungen untersucht wurden, für die Autolyse des untersuchten Materials die optimale Wasserstoffionenkonzentration bei $P_H = 3{,}9 — 4$ liegt. Es wurde daher eine Natriumacetatpufferlösung von $P_H = 3{,}95$ angewandt, die sich aus sechs Teilen Eiessig und einem Teil Natriumacetat (36 ccm Eiessig und 13,4 g Natriumacetat) auf 1 Liter destilliertes Wasser aufgefüllt zusammensetzte.

Versuchsergebnisse.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1—6 zusammengefaßt. Aus den Werten der Kontrollversuche geht hervor, daß die proteolytischen Vorgänge im Muskel selbst bei optimalem Säuregrad nur sehr langsam verlaufen. Die stärkste Autolyse zeigt die Milz, etwas geringer ist das Autolysevermögen der Leber. Die Feststellungen stimmen mit den Beobachtungen an toten Tieren überein, auch hier finden wir eine sehr schnelle Erweichung besonders der Milz und Leber.

Die Fehlerbreite des Verfahrens ist, wie aus der Streuung bei den Kontrollversuchen hervorgeht, nur sehr gering.

Das Arsen, sowohl in Form von Arsenit als auch Arseniat, zeigt keinen Einfluß auf die Autolyse (Tabelle 1 und 2). Die bei hohen Konzentrationen $1 \cdot 10^{-2}$ und in geringem Umfang auch bei $1 \cdot 10^{-3}$beobachteten Hemmungen dürften nicht auf die Arsenwirkung zurückzuführen sein, sondern beruhen auf Reaktionsveränderungen durch die alkalisch reagierenden Arsensalze. Folge hiervon ist eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration in den Versuchsansätzen nach der alkalischen Seite hin unter Verlust des optimalen Säuregrades von $P_H = 3{,}9$. Hieraus ergibt sich eine Verlangsamung der autolytischen Vorgänge. Derartig hohe Arsenkonzentrationen wie $1 \cdot 10^{-2}$ und $1 \cdot 10^{-3}$ kommen im lebenden Organismus nicht in Betracht, weil sie mit dem Leben der Tiere nicht zu vereinbaren sind.

Die widersprechenden Angaben im Schrifttum dürften nach unseren Untersuchungen darauf zurückzuführen sein, daß von den Untersuchern der Säuregrad nicht genügend berücksichtigt worden ist.

Auch unter der Einwirkung von Phosphor (Tabelle 3) sehen wir keine Veränderungen des Autolysevermögens der untersuchten Organe. Die Versuchsergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Rona, Mislowitzer und Seidenberg am Gewebe von mit Phosphor vergifteten Tieren überein, die bei optimaler Pufferung keine gesteigerte Proteolyse feststellen konnten.

Das Antimon ist, wie Arsen und Phosphor, ebenfalls ohne jeglichen Einfluß auf die Autolyse. (Tabelle 4).

Tabelle 1.

Konzentration	Natrium-Arsenit					
	ccm n/100 Jod			% der Kontrolle		
	Leber	Milz	Muskel	Leber	Milz	Muskel
Kontrolle Streuung	9,35 ±0,6%	11,90 ±0,4%	2,00 ±2,5%	100	100	100
1.10^{-22}	8,90	11,60	2,20	95	97	110
1.10^{-21}	9,00	11,60	2,25	96	97	113
1.10^{-20}	9,00	11,80	2,30	96	99	115
1.10^{-19}	9,60	11,90	2,25	103	100	113
1.10^{-18}	9,60	11,90	2,25	103	100	113
1.10^{-17}	9,80	11,90	2,20	105	100	110
1.10^{-16}	9,80	11,90	2,20	105	100	110
1.10^{-15}	9,60	11,90	2,20	103	100	110
1.10^{-14}	9,60	11,90	2,15	103	100	107
1.10^{-13}	9,80	11,90	2,15	105	100	107
1.10^{-12}	9,80	11,90	2,15	105	100	107
1.10^{-11}	9,80	12,00	2,15	105	101	107
1.10^{-10}	9,80	12,10	2,10	105	102	105
1.10^{-9}	9,80	12,10	2,10	105	102	105
1.10^{-8}	9,80	12,00	2,10	105	101	105
1.10^{-7}	9,85	12,00	2,00	105	101	100
1.10^{-6}	9,80	12,00	2,00	105	101	100
1.10^{-5}	9,70	12,00	1,95	104	101	98
1.10^{-4}	9,60	11,90	1,85	103	100	92
1.10^{-3}	8,25	11,20	1,50	88	94	75
1.10^{-2}	1,00	1,00	0,70	11	8	35
Autolysendauer	24 Stunden					

Die durch Sublimat (Tabelle 5) bei den Konzentrationen $1{\cdot}10^{-3}$ eintretende Hemmung um rund 50% dürfte vor allem auf eine Veränderung des Substrates zurückzuführen sein, indem das Eiweiß durch das Sublimat bei schwachsaurer Reaktion niedergeschlagen wird. Damit ist den proteolytischen Fermenten

die Angriffsmöglichkeit auf das Substrat infolge Verringerung der Oberfläche genommen. Ob das Ferment selbst durch Sublimat beschädigt wird, läßt sich nicht entscheiden.

Unter der Thyroxineinwirkung tritt keine Veränderung des Autolysevermögens ein (Tabelle 6).

Tabelle 2.

Konzentration	Natrium-Arseniat					
	ccm n/100 Jod			% der Kontrolle		
	Leber	Milz	Muskel	Leber	Milz	Muskel
Kontrolle Streuung	9,20 ±1,1%	11,50 ±0,9%	2,06 ±2,5%	100	100	100
1.10^{-22}	9,30	11,55	1,90	101	100	92
1.10^{-21}	9,20	11,20	2,10	100	98	102
1.10^{-20}	9,00	11,10	2,15	98	97	104
1.10^{-19}	9,00	11,25	2,15	98	98	104
1.10^{-18}	9,00	11,30	2,20	98	98	107
1.10^{-17}	9,00	11,15	2,25	98	97	109
1.10^{-16}	8,95	10,90	2,25	97	95	109
1.10^{-15}	8,95	11,20	2,45	97	98	119
1.10^{-14}	8,90	11,65	2,50	97	101	121
1.10^{-13}	8,15	11,10	2,30	89	97	112
1.10^{-12}	9,00	11,15	2,20	98	97	107
1.10^{-11}	9,00	11,10	2,20	98	97	107
1.10^{-10}	9,00	10,70	2,20	98	93	107
1.10^{-9}	8,95	10 50	2,15	97	91	104
1.10^{-8}	9,10	11,15	2,10	99	97	104
1.10^{-7}	9,00	11,10	2,10	98	97	104
1.10^{-6}	8,60	11,20	2,15	92	98	104
1.10^{-5}	9,15	11,20	2,00	99	98	97
1.10^{-4}	10,40	11,10	2,00	113	97	97
1.10^{-3}	7,00	8,80	1,75	76	76	85
1.10^{-2}	2,20	3,25	0,85	24	28	41
Autolysendauer	24 Stunden					

Tabelle 3.

Konzentration	Phosphor					
	ccm n/100 Jod			% der Kontrolle		
	Leber	Milz	Muskel	Leber	Milz	Muskel
Kontrolle Streuung	9,70 ± 1%	11,60 ± 1%	2,58 −3% +0,8%	100	100	100
1.10^{-22}	9,80	11,50	2,40	101	99	93
1.10^{-21}	10,00	11,55	2,90	104	99	112
1.10^{-20}	10,10	11,60	3,00	104	100	116
1.10^{-19}	10,10	12,10	2,70	104	104	104
1.10^{-18}	9,60	12,55	2,60	98	108	100
1.10^{-17}	9,20	12,20	2,60	95	105	100
1.10^{-16}	9,00	11,90	2,40	93	103	93
1.10^{-15}	9,40	12,00	2,60	97	103	100
1.10^{-14}	9,60	12,20	3,00	98	105	116
1.10^{-13}	9,90	12,20	2,70	102	105	104
1.10^{-12}	9,90	12,00	2,55	102	105	98
1.10^{-11}	9,90	12,50	2,25	102	108	88
1.10^{-10}	10,10	11,90	2,20	104	103	86
1.10^{-9}	10,10	12,20	2,15	104	105	83
1.10^{-8}	9,40	12,10	2,10	97	104	81
1.10^{-7}	9,25	11,90	2,15	95	103	83
1.10^{-6}	9,10	12,00	2,15	94	103	83
1.10^{-5}	9,40	12,30	2,20	97	106	86
Autolysendauer	24 Stunden					

Tabelle 4.

Konzentration	Antimon					
	ccm n/100 Jod			% der Kontrolle		
	Leber	Milz	Muskel	Leber	Milz	Muskel
Kontrolle Streuung	8,27 −0,9% +0,4%	10,93 −0,3% +0,7%	2,38 −3,4% +5%	100	100	100
1.10^{-22}	8,25	11,35	2,45	100	104	102
1.10^{-21}	8,25	11,35	2,45	100	104	102
1.10^{-20}	8,25	11,35	2,45	100	104	102
1.10^{-19}	8,25	11,35	2,50	100	104	105
1.10^{-18}	8,20	11,40	2,50	99	104	105
1.10^{-17}	8,00	11,45	2,55	97	105	107
1.10^{-16}	8,10	10,95	2,55	98	100	107
1.10^{-15}	8,25	11,00	2,55	100	101	107
1.10^{-14}	8,45	11,45	2,60	103	105	109
1.10^{-13}	8,75	11,55	2,55	106	106	107
1.10^{-12}	8,70	11,55	2,55	105	106	107
1.10^{-11}	8,60	11,55	2,50	104	106	105
1.10^{-10}	8,55	11,65	2,45	104	107	102
1.10^{-9}	8,25	11,80	2,45	100	108	102
1.10^{-8}	8,15	11,85	2,40	98	108	100
1.10^{-7}	8,10	11,75	2,45	98	107	102
1.10^{-6}	8,10	11,55	2,35	98	106	98
1.10^{-5}	8,00	11,45	2,40	97	105	100
1.10^{-4}	7,70	11,15	2,35	93	103	98
1.10^{-3}	7,20	11,05	2,25	87	101	99
Autolysendauer	24 Stunden					

Tabelle 5.

Konzentration	Sublimat					
	ccm n/100 Jod			% der Kontrolle		
	Leber	Milz	Muskel	Leber	Milz	Muskel
Kontrolle Streuung	8,20 ±0,0%	13,30 −0,8% +2,3%	1,90 ±5,3%	100	100	100
1.10^{-12}	8,85	14,00	1,90	108	105	100
1.10^{-11}	8,45	14,00	1,95	103	105	103
1.10^{-10}	7,80	13,95	1,95	95	105	103
1.10^{-9}	7,85	13,80	1,95	96	104	103
1.10^{-8}	7,90	14,35	2,00	96	108	105
1.10^{-7}	8,00	13,80	2,05	97	104	108
1.10^{-6}	7,90	13,70	1,95	96	103	103
1.10^{-5}	7,80	13,65	1,90	95	103	100
1.10^{-4}	7,45	13,55	1,80	90	102	95
1.10^{-3}	4,85	5,90	1,05	59	44	55
Autolysendauer	24 Stunden					

Tabelle 6.

Konzentration	Thyroxin					
	ccm n/100 Jod			% der Kontrolle		
	Leber	Milz	Muskel	Leber	Milz	Muskel
Kontrolle Streuung	7,00 ±2,9%	13,30 −1,5% +2,3%	2,25 ±2,2%	100	100	100
1.10^{-22}	6,95	13,30	2,25	99	100	100
1.10^{-21}	6,90	13,15	2,25	99	100	100
1.10^{-20}	7,20	13,90	2,30	103	104	102
1.10^{-19}	7,35	14,00	2,35	105	105	104
1.10^{-18}	7,55	14,05	2,50	108	106	111
1.10^{-17}	7,40	14,00	2,55	106	105	113
1.10^{-16}	7,25	13,90	2,65	103	105	118
1.10^{-15}	7,00	13,45	2,45	100	101	109
1.10^{-14}	7,10	13,40	2,35	101	101	104
1.10^{-13}	7,15	13,45	2,25	101	101	100
1.10^{-12}	7,30	13,30	2,20	104	100	98
1.10^{-11}	7,25	13,15	2,15	103	100	95
1.10^{-10}	7,40	13,40	2,10	105	101	93
1.10^{-9}	7,45	13,50	2,05	106	102	91
1.10^{-8}	7,65	13,50	2,00	109	102	89
1.10^{-7}	7,70	13,35	2,20	110	101	98
1.10^{-6}	7,45	13,60	2,35	106	103	104
1.10^{-5}	7,25	14,60	2,40	103	110	106
Autolysendauer	24 Stunden					

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von drei- und fünfwertigen Arsenverbindungen (Natrium-Arsenit und Natrium-Arseniat), Phosphor, Antimon (Brechweinstein), Sublimat und Thyroxin auf die Proteolyse von Leber, Milz und Muskel bei optimalem Säuregrad untersucht.

Alle untersuchten Verbindungen verändern das Autolysevermögen der untersuchten Organe nicht. Die im Schrifttum beobachteten Steigerungen bezw. Hemmungen des Autolysevermögens beruhen darauf, daß die Untersuchungen mit ungepufferten oder nicht genügend gepufferten Lösungen vorgenommen wurden. Eine gesteigerte Autolyse ist hier die Folge einer stärkeren Säuerung des Gewebes unter dem Einfluß der Gifte, wodurch die autolytischen Vorgänge schneller verlaufen. Unter optimalen Verhältnissen sind die Stoffe ohne jeglichen Einfluß auf die Autolyse.

Am Ende meiner Arbeit ist es mir eine Dankespflicht, Herrn Dr. med. et phil. W. Haarmann für die Ueberlassung des Themas und seine Anregungen bei der Arbeit zu danken.

Lebenslauf.

Am 15. Oktober 1911 wurde ich in Xanten geboren als Sohn des Rechnungsrates Hermann Bause. Nach fünf Volksschuljahren besuchte ich das Gymnasium in Cleve und in Wipperfürth, wo ich am 10. März 1933 das Abitur bestand. Anschließend nahm ich am freiwilligen Werkhalbjahr teil und begann das zahnmedizinische Studium im Wintersemester 1933 in Münster i. W. Hier bestand ich im Frühjahr 1935 die zahnärztliche Vorprüfung und am 20. Mai 1937 das zahnmedizinische Staatsexamen.